

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

LE SYNDROME DE REYE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine —

par

Jeanne GUDINCHET

de

Genève

Thèse No 3557

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977
—

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

LE SYNDROME DE REYE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Jeanne GUDINCHET

de

Genève

Thèse No 3557

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre E. Ferrier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 16 décembre 1976

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3557



Nous tenons à exprimer notre reconnaissance au professeur Pierre Ferrier qui a bien voulu diriger ce travail.

Nous remercions le docteur Cox de son aide précieuse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545909_0063

En 1963, Reye et ses collaborateurs décrivaient chez 21 enfants une nouvelle entité anatomoclinique caractérisée par une encéphalopathie aiguë et une stéatose des viscères, particulièrement du foie et des reins. On dénombre aujourd'hui dans la littérature plus de 500 cas de cette affection d'étiologie inconnue,

fatale dans plus de 80 % des cas, et qui touche les deux sexes entre 3 mois et demi et 14 ans.

Nous présentons ici le cas d'un enfant atteint d'un syndrome de Reye, dont nous décrivons l'évolution clinique heureusement favorable, et les lésions histologiques hépatiques (biopsie).

Observation clinique

Sandie A. est née le 21 mars 1972 d'un accouchement normal par voie basse (poids de naissance: 3160 g, taille: 50,5 cm). On ne relève aucun fait notable dans ses antécédents familiaux, périnataux ou néonataux. Nourrie dix jours au sein, puis au biberon, elle prend du poids normalement; puis ses parents constatent une tendance à l'anorexie et à la somnolence, accompagnées de troubles du comportement: agressivité à l'égard d'autrui, comportement d'automutilation; la marche est troublée par une hypotonie musculaire. Elle ne tient sa tête qu'à 9 mois, ne marche qu'à 18 mois. A noter qu'à 2 ans et 7 mois, elle ne contrôle toujours pas ses sphincters et n'élabore pas de phrases. Ces troubles du développement psychomoteur font l'objet d'un séjour en 1973 à l'hôpital d'Annemasse (France). Au cours de ce séjour, elle a une crise convulsive pour laquelle un bilan complet – y compris EEG, sérologie pour la toxoplasmose, la rubéole et la listériose – est resté entièrement négatif.

¹Clinique universitaire de pédiatrie (professeur P. E. Ferrier), Genève.

Le complément chromosomique, par ailleurs, est trouvé normal, 46XX. En juillet 1974, on note une otite moyenne. En août 1974, on découvre un strabisme convergent de l'œil gauche et une forte myopie bilatérale qui est partiellement corrigée par des lunettes. Vaccinations: diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite trois fois en 1973, rappel en mai 1974. Variole, en août 1974.

L'affection actuelle débute à la fin de septembre 1974, par une anorexie et une tendance à la somnolence plus marquées que d'habitude et qui s'aggravent progressivement, sans notion d'état fébrile ou d'infection récente. Six jours avant l'admission, soit le 6 octobre 1974, le médecin traitant découvre à l'examen clinique une hépatomégalie puis, les jours suivants, des œdèmes périorbitaires puis malléolaires. Le 12 octobre 1974, devant l'augmentation de l'hépatomégalie et l'apparition d'une albuminurie, l'enfant est adressée à l'hôpital d'Annemasse. Pendant le trajet, elle se cyanose brusquement et perd connaissance. On l'intube, on lui pose une sonde vésicale – car elle n'a pas uriné de la journée – et on la transfère

à Genève pour réanimation et investigations complémentaires.

À l'entrée, on est en présence d'une fillette de 2 ans et 7 mois, en coma profond, ne réagissant pas à la douleur, afébrile, anictérique mais pâle, choquée, cyanosée aux lèvres et aux extrémités. L'examen cardio-vasculaire révèle un pouls filant, impalpable aux extrémités, une tachycardie à 160/minute et, à l'auscultation, un galop protosystolique sans souffle. La tension est imprenable. La respiration est spontanée, rapide et profonde, symétrique, de type acido-tique. Les poumons sont clairs à l'auscultation.

Poids: 12,5 kg (-1 ET); taille: 90 cm (-1 ET). Pourtour crânien: 47 cm (-1 ET). Les traits sont dysmorphiques et assez grossiers, sans œdème net, ni hématome. Quelques adénopathies banales, surtout rétroauriculaires, sont palpées; la thyroïde n'est pas agrandie. L'examen ORL montre un tympan droit opaque. La muqueuse jugale est couverte de pétéchies et d'ulcérations, probablement secondaires au matériel d'intubation. L'abdomen est souple; on palpe un foie ferme et lisse à 8 cm au-dessous du rebord costal. La rate et les reins sont impalpables.

Du point de vue neurologique, mis à part un coma profond – auquel succèdera dans l'heure qui suit l'admission un état stuporeux et agité – on est frappé par une hypotonie musculaire flasque sans spasmodophilie, ainsi que par l'absence de réflexes pathologiques et d'atteinte des nerfs crâniens. Les pupilles sont isocores, réagissant normalement à la lumière. Le fond d'œil ne montre pas d'œdème papillaire, mais une discrète hyperémie rétinienne.

Les examens de laboratoire mettent en évidence un hématicrite à 35%, une hémoglobine à 12 g/100 ml, une leucocytose à 18000/mm³ avec déviation gauche due à 13% de neutrophiles non segmentés, une thrombopénie à 75 000/mm³. Crase sanguine: temps de prothrombine 15%, temps partiel de thromboplastine: 1'10", (normal 22 à 37"), fibrinogène: 70 mg/100 ml (normal 200–500 mg/100 ml), facteur VIII normal; pH sanguin: 6,9; CO₂: 8,4 meq/L. Azote uréique: 170 mg/L. La glycémie est élevée après perfusion de sérum glucosé. Bilirubine totale: 11,7 mg/L. Transaminases SGPT: 800u/L, SGOT: 550u/L. Ammonium: 500 microgrammes/L.

L'ECG montre des petits potentiels, une altération diffuse de la phase terminale et une dilatation de l'oreillette gauche parlant pour une atteinte myocardique infectieuse ou métabolique. On décide alors de digitaliser à des doses d'entretien. Sur la radiographie du thorax, on voit un cœur d'aspect globuleux dont les cavités sont distendues, particulièrement le ventricule gauche, et une stase pulmonaire prononcée.

L'enfant a reçu à l'entrée une thérapeutique symptomatique associant une réanimation métabolique (correction de l'acidose, administration de plasma de sang frais et de vitamine K), ainsi qu'une antibiothérapie.

L'évolution est rapidement favorable, puisque la fillette sort de son coma après quelques heures – elle restera pourtant stuporeuse pendant deux jours. – A aucun moment on ne notera d'ictère.

L'examen clinique du 13 octobre 1974 révèle du point de vue cardiaque un rythme à 106/minute et une hypertension à 150/120 mm de Hg. Le foie, qui reste palpable à 8 cm du rebord costal, est douloureux. L'examen neurologique montre un tonus musculaire normotonique et symétrique aux quatre membres. Les réflexes ostéo-tendineux sont très vifs, sans augmentation de la zone réflexogène, ni spasmodophilie. Le signe de Chvostek est négatif. On note un clonus pédal à droite.

Pendant les dix jours qui suivent, les variations des valeurs de laboratoire sont les suivantes: thrombocytes: 21000/mm³, puis normalisation à 122000/mm³. Azote uréique: 364 puis 180 mg/L. Les transaminases SGPT et SGOT montent respectivement à 1400 et 3300u/L pour se normaliser. Ammonium: 510 microgrammes/L puis 428 (ces valeurs ne sont pas élevées). La sérologie sanguine est positive à 1/16 pour *Mycoplasma Pneumoniae*. L'antigène australien est négatif, ainsi que les résultats de recherche toxicologique dans le sang, les urines, la gorge et les selles. Des deux ponctions lombaires pratiquées, la première le 12 octobre 1974 est normale, la deuxième le 14 octobre 1974 donne une hyperalbuminorachie à 847mg/L. Le sédiment urinaire montre des traces fugaces d'albuminurie et d'hématurie; l'uricrit est positif à 10⁶ E. Coli par ml.

Dès le troisième jour d'hospitalisation, l'enfant retrouve son état de conscience et son comportement habituels. On palpe alors son foie à 7 cm du rebord costal. L'EEG montre des activités avec rythme lent, sans signe net de latéralisation. Du point de vue cardiaque, on note dès le 14 octobre 1974 la disparition du galop protosystolique à l'auscultation, et l'apparition d'un souffle mésotélédiastolique suggérant une légère insuffisance mitrale. À l'ECG, les potentiels se normalisent progressivement les jours suivants.

On pratique le 23 octobre 1974 une ponction-biopsie du foie qui révèle une stéatose hépatique modérée, un état cicatriciel avec régénérescence (figures 1 et 2).

La fillette quitte la clinique le 25 octobre 1974, soit treize jours après le coma, dans un état très satisfaisant – compte tenu de son léger retard psychomoteur connu depuis longtemps; à la sortie, l'examen clinique – mis à part l'hépatomégalie encore importante – et les données biologiques et paracliniques sont dans les limites physiologiques.

En résumé, il s'agit d'une fillette de 2 ans et 7 mois, présentant un retard psychomoteur léger, avec un passé de convulsion (lépisode), qui est devenue anorexique et somnolente six semaines après une vaccination contre la variole et deux semaines avant son admission à l'hôpital. Six jours avant celle-ci, le médecin traitant de l'enfant observe une hépatomégalie suivie d'œdèmes palpébraux et malléolaires, avec albuminurie. L'hospitalisation est décidée à cause de l'augmentation de l'hépatomégalie, et sur le chemin de l'hôpital, la fillette se cyanose brusquement et perd connaissance. L'examen d'entrée montre une fillette en bon état général, afébrile, anictérique mais pâle, choquée, cyanosée aux lèvres et aux extrémités,

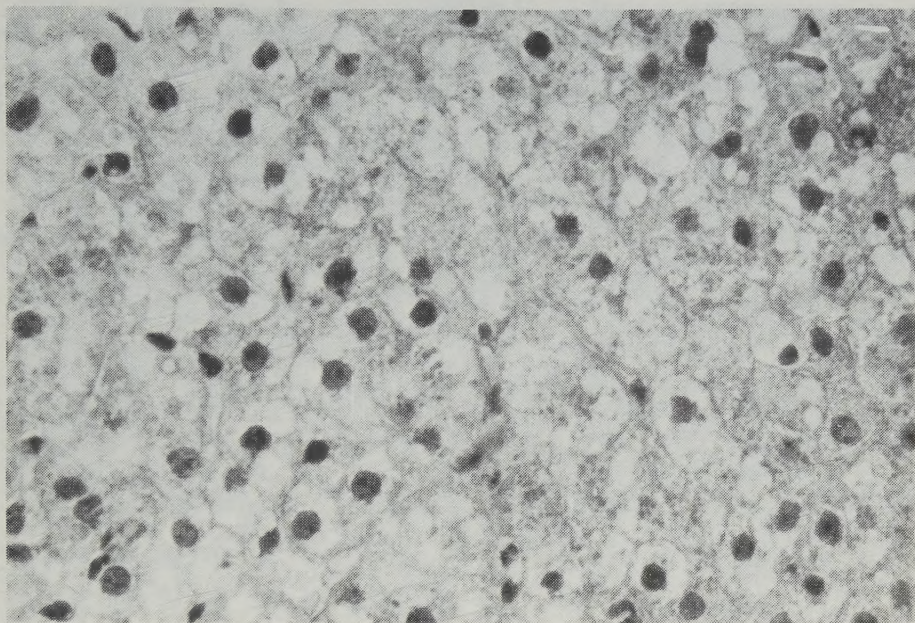


Fig. 1. — Foie: ponction-biopsie effectuée onze jours après le coma. Stéatose modérée des cellules hépatiques; quelques cellules binucléées (H. E. 120x).

en coma profond, ne réagissant pas à la douleur, tachycarde avec rythme de galop, hypotendue, dont la respiration est de type acidotique. L'examen clinique est caractérisé par une hépatomégalie importante (foie palpable à 8 cm au-dessous du rebord costal), un coma profond ainsi qu'une hypotonie musculaire flasque, et, au fond d'œil, une légère hyperémie rétinienne. Les examens de laboratoire mettent en évidence une leucocytose neutrophile, une thrombopénie, une altération de la crase sanguine (baisse du fibrinogène et de la prothrombine), une élévation des transaminases hépatiques. Au cours de son séjour, on objective une atteinte myocardique de type infectieux ou métabolique transitoire, ainsi qu'une atteinte rénale (albuminurie et hématurie discrètes, infection urinaire).

L'évolution est favorable, marquée dès les premières heures de l'hospitalisation par le réveil de l'enfant, qui restera stuporeuse deux jours. Durant les treize jours du séjour, tandis que l'examen clinique – sauf l'hépatomégalie – et les valeurs biologiques de l'enfant se normalisent on objective une hyperalbuminorachie, des signes d'atteinte cérébrale à l'EEG, ainsi qu'une sérologie sanguine virale légèrement positive pour *Mycoplasma Pneumoniae*. L'atteinte hépatocellulaire est confirmée par la ponction-biopsie du foie, pratiquée onze jours après l'apparition du coma. Le foie de la fillette est encore augmenté de

volume au treizième jour de l'hospitalisation quand elle quitte la clinique, en bon état général.

Le diagnostic posé est celui de *syndrome de Reye*: l'hépatomégalie d'installation rapide suivie d'une encéphalopathie causant un coma brutal et profond, heureusement de courte durée; signes biologiques – élévation de transaminases, baisse du fibrinogène et de la prothrombine – et histologiques (stéatose à la biopsie) d'atteinte hépatocellulaire; atteinte tubulaire rénale et myocardique transitoire. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques de cette observation et les compare à celles rapportées dans la casuistique de la littérature.

Discussion

Prodromes

Peu spécifiques, d'une durée habituelle de quelques jours, ils sont représentés le plus souvent par une infection des voies respiratoires supérieures de type viral (19, 20, 26), s'accompagnant parfois d'anorexie (2), de toux et de fébricule, et considérée par l'entourage du malade et par son médecin comme un état grippal banal.

On peut également observer de discrets troubles digestifs sous forme de douleurs abdominales

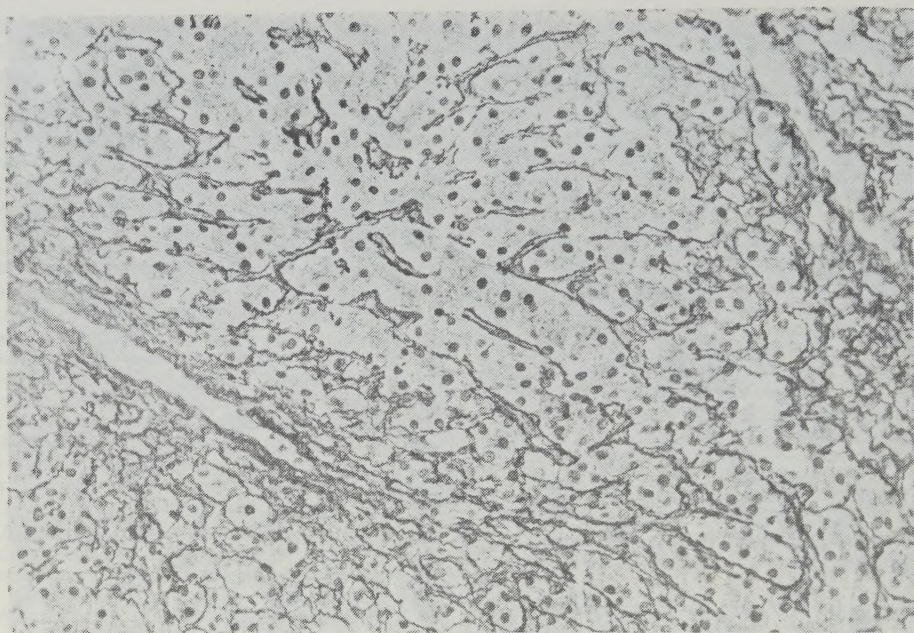


Fig. 2. — Foie: cicatrices au voisinage d'une veine centrale — (Réticuline 80x).

vagues et d'altérations passagères du transit. Dans quelques cas, c'est une varicelle (19, 20), une éruption cutanée, une otite moyenne (41), ou le tableau classique de l'influenza (fièvre, toux, myalgies) (37) qui constituent la phase prodromale. D'évolution bénigne, celle-ci peut même s'amender totalement lorsque la phase d'état fait son apparition. Dans le cas présenté ici, il faut noter que l'enfant a été vaccinée contre la variole environ 45 jours avant les premières manifestations (anorexie, somnolence) éventuelles de la maladie.

Phase d'état clinique

Après cette phase prodromique relativement banale, survient brusquement la phase d'état, et c'est généralement seulement à ce stade que les malades sont examinés pour la première fois. Dans un intervalle de un à trois jours, mais aussi parfois après deux à trois semaines, on assiste à une brusque détérioration de l'état général; vomissements sévères et répétés dans 80% des cas, parfois « marc de café », ils constituent pour *Huttenlocher* et coll. (22) un critère si important qu'en son absence le diagnostic de syndrome de Reye est improbable. Ils disparaissent peu après

l'apparition du tableau de l'encéphalopathie aiguë. La conscience est perturbée de façon variable dans le temps et selon le patient; dans l'ensemble, on observe cris, agitation, irritabilité, hallucinations et délire, puis l'apparition d'un état stuporeux, semi-comateux, ou d'un coma profond (22).

Des convulsions focales ou généralisées, rebelles aux traitements habituels, surviennent dans 80% des cas. L'attitude hypertonique généralisée — spasticité, membres supérieurs en flexion, poings fermés, membres inférieurs en extension — est alors très évocatrice de la maladie (36). On peut également remarquer une rigidité de décérébration ou de décortication. L'intensité des réflexes ostéotendineux est anormale et varie de l'hyporéflexie à l'hyperreflexie (31). Le cutané plantaire donne une réponse anormale ou équivoque dans 50% des cas (36), qui, pour le même enfant, est variable dans le temps. Rares sont les signes de ménin-gisme ou la persistance des signes de latéralisation (18). *Randolf* et coll. (35) ont noté chez un malade une absence temporaire de réflexe cor-néen. Les pupilles sont en mydriase, indifférentes à la lumière; le fond d'œil, généralement normal, révèle parfois un œdème papillaire. En règle générale, les troubles respiratoires sont impor-

Tableau 1

<i>I. Signes cliniques</i>	<i>Cas de la littérature</i>	<i>Cas rapporté ici</i>
<i>Prodromes:</i>		
- infection respiratoire haute	++++	0
- varicelle	++	0
- troubles gastro-intestinaux	++	0
- éruption morbiliforme	++	0
- vaccination variolique	?	+
<i>Phase d'état:</i>		
- fièvre	++	0
- vomissements	+++	0
- convulsions	+++	+++
- coma	++++	++++
- hépatomégalie	++	++++
- troubles respiratoires	++++	++++
<i>II. Signes paracliniques</i>		
Leucocytose	+++	+++
Thrombopénie	+	++++
Hypoglycémie	++++	0 (perfusée)
Acidose métabolique	+++	+++
Temps de prothrombine allongé	+++	+++
Hyperammoniémie	++	0
Transaminases élevées	++++	++++
Hypoglycorachie	++++	0 (perfusée)
Hyperalbuminorachie	+	+++
Protéinurie	+	++
Sérologie sanguine virale positive pour		
- Influenza A et B	++	0
- Parainfluenza	+	0
- Coxsackie B, varicelle, adénovirus	++(+)	0
- Mononucléose infectieuse	+	0
- Mycoplasma Pneumoniae	0	+ (1/16)
<i>III. Examens spécialisés</i>		
EEG: diffusément perturbé	++	+++
ECG: troubles du rythme, bloc de branche, signes d'atteinte myocardique infectieuse ou métabolique	+	0
Ponction-biopsie du foie: stéatose hépatique	++++	+++ ++(++++)

tants; il s'agit soit d'une respiration rapide et irrégulière, soit, et le plus souvent, d'une hyperpnée. Pour certains auteurs, elle serait uniquement compensatoire à l'acidose métabolique; pour d'autres, on doit penser aussi à une origine centrale (22).

Le foie est tout d'abord modérément augmenté de volume; sa consistance dure représente pour *Reye* (36) un critère primordial et un excellent reflet de l'état hépatique. L'ictère est absent, à de très rares exceptions près. Par la suite, l'hépatomégalie s'aggrave progressivement, et ce phénomène est accompagné, au cours de l'évolution, d'une tendance hémorragique surtout gastro-intestinale. Les autres manifestations moins caractéristiques de la phase d'état sont: la fièvre,

l'oligurie, les troubles du rythme cardiaque et l'état de choc.

Après une période d'hyperexcitabilité neuromusculaire de courte durée, les fonctions centrales et respiratoires accusent rapidement une baisse d'activité. L'EEG, diffusément dysrythmique quelques heures auparavant, montre un tracé plat. Une dépression respiratoire survient, suivie d'apnée; la ventilation assistée ne permet le plus souvent que de retarder l'issue fatale.

Pour quelques enfants cependant, on assiste à une normalisation plus ou moins complète de l'état neurologique, sans que le traitement, purement symptomatique, paraisse avoir une incidence thérapeutique réelle.

Examens de laboratoire

Hémogramme: en ce qui concerne l'hémogramme, des quelques cas d'anémie modérée rapportée par la littérature (16), on peut dire qu'elle ne survient que lorsque les troubles hémorragiques sont sévères, et semble peu caractéristique du syndrome. Par contre, une leucocytose paraît fréquente, à prédominance neutrophile (36, 20, 17, 18). D'après *Bernardeau* (3), on ne peut retenir de thrombopénie significative; *Brown et Madge* (13) l'observent dans 25 % des cas. Signalements que deux auteurs allemands ont noté des valeurs respectives de 24 000 et 75 000 plaquettes/mm³ (1, 30). L'un d'eux (30) les compare à celles que l'on connaît dans les maladies virales et leur donne dans le syndrome de Reye une origine postinfectieuse. Chez notre malade, la valeur la plus basse que nous avons observée a été 75 000 plaquettes/mm³.

Chimisme sanguin: on a voulu faire une règle de l'hypoglycémie rapportée dans la littérature dès 1963 (6); mais les travaux de *Mowat* (29) et d'*Olson* et coll. (31) ont montré que l'hypoglycémie est fréquente chez les enfants de moins de 5 ans pour décroître passé cet âge. La fillette dont nous parlons est arrivée sous perfusion de sérum glucosé, ce qui explique les valeurs physiologiques de sa glycémie. Remarquons qu'en présence d'une hypoglycémie, il y a toujours une hypoglycorachie (36, 31, 20). Les anomalies biochimiques les plus fréquentes concernent les fonctions hépatiques: élévation extrêmement marquée des transaminases SGOT et SGPT, ainsi que de la LDH iso-enzyme 5, parlant pour une atteinte de la cellule hépatique – en effet, les valeurs normales de la créatine-phospho-kinase annulent la possibilité d'une nécrose musculaire (22). Précoce et variable dans le temps, l'élévation des transaminases se normalise très rapidement dans les cas, comme celui que nous rapportons, de guérison spontanée. L'atteinte hépatique est encore reflétée par l'allongement du temps de prothrombine, l'effondrement des facteurs hépatiques de coagulation (facteurs I, II, V, VII, IX, X), ainsi que les valeurs abaissées du fibrinogène (39) – 70 mg % dans le cas rapporté ici. Les acides gras sont augmentés dans le sang, ainsi que les pré- β -lipoprotéines (20), tandis que le cholestérol est normal ou diminué et que les triglycérides sont abaissés. Un élément contradictoire dans ce tableau d'atteinte hépatique: les valeurs normales de la bilirubine; le dommage hépatique serait donc plus sélectif et épargnerait – phénomène encore inexpliqué – les mécanismes métaboliques de conjugaison de la bilirubine.

De l'hyperammoniémie déjà signalée dans les

premiers travaux (36), on peut dire qu'elle s'observe surtout au début du coma et que son apparition est fugace. *Glasgow* (18) lui attribue un rôle déclenchant dans l'encéphalopathie et en fait un critère de diagnostic: dans ses propres observations, il note une coïncidence entre la profondeur du coma et les taux élevés d'ammonium sanguin, sans pouvoir pour autant attribuer à ceux-ci de réelle valeur pronostique. Pour *Thaler* (43), ces altérations pourraient être le reflet d'un trouble du cycle de l'urée – au niveau de l'ornithine-transcarbamylyase – ce trouble provoquant, associé à d'autres facteurs, l'encéphalopathie. Pour d'autres auteurs, l'hyperammoniémie ne serait que le témoin d'une atteinte hépatique encore mal connue, et le coma ne serait pas d'origine hépatique, mais principalement encéphalopathique.

Quant aux troubles électrolytiques, ils sont constitués dans 32 % des cas (31) d'une hyponatrémie accompagnée d'hyperkaliémie; cette dernière est aussi signalée par *Papageorgiou* et coll. (32) qui lui donnent une importance pronostique. A notre connaissance, un seul cas d'hypocalcémie a été rapporté (42). Le taux d'urée sanguine est normal ou modérément élevé au début de l'affection, pour s'élever au cours de l'évolution (16, 20). L'équilibre acido-basique est constamment troublé; il peut y avoir pendant un certain temps un pH élevé par alcalose respiratoire. Dans tous les cas, on note une acidose métabolique à laquelle vient s'ajouter, quand la respiration se déprime, une acidose respiratoire.

Reye rapportait une hyperaminoacidémie dans 100 % de ses cas. Actuellement, *Hilty* et coll. (21) utilisent cette notion pour le diagnostic différentiel de l'affection: ils observent une aminoacidémie élevée différente – qualitativement et quantitativement – de celle qui existe dans le coma hépatique, la cirrhose ou le salicylisme. A ce propos, il est fréquent de doser des niveaux bas de salicylémie dans le syndrome de *Reye* (33), bien que les enfants atteints de cette maladie aient été souvent soumis, lors de la phase prodromale, à un traitement de salicylés. L'association de l'hyperaminoacidémie, des altérations biochimiques des fonctions hépatiques, ainsi que l'augmentation de la lactacidémie – chez le nouveau-né – (32) permettent de comparer les troubles de l'acidose lactique du nouveau-né et ceux du syndrome de *Reye*.

De la littérature revue à ce jour, il ressort que du point de vue bactériologique toutes les hémocultures sont restées négatives. La sérologie sanguine a montré: une augmentation des titres d'anticorps anti-influenza A et B (26, 34, 36), para-influenza, adénovirus (1, 34, 26), herpès,

respiratoire syncytial, pneumonie atypique (34), *Coxsackie B* (1), une augmentation des titres de fixation du complément pour la varicelle (37). L'antigène australien est négatif. Dans notre cas, nous avons obtenu une sérologie positive à 1/16 pour *Mycoplasma Pneumoniae*. De plus, la patiente avait été vaccinée contre la varicelle six semaines avant les premiers symptômes de la maladie.

LCR: dans le liquide céphalorachidien, toujours stérile, c'est une hypoglycorachie que l'on constate le plus souvent, reflétant, si elle existe, l'hypoglycémie. Les autres résultats sont assez variables dans la littérature: ponctions lombaires normales pour certains – y compris l'aspect et la teneur en protéines –; pour d'autres hyperprotidorrhachie (17, 18, 32), aspect hémorragique dans un cas (32), augmentation des éléments (17, 18, 20) et des leucocytes (17, 18), pression normale (34) ou peu augmentée (22). Sur deux ponctions lombaires pratiquées, nous avons constaté dans l'une une hyperprotidorrhachie importante.

Urines: *Reye* signalait une augmentation des acides aminés urinaires à la chromatographie (36), parlant pour une dysfonction tubulaire rénale. Le plus souvent, on est en présence d'une cétonurie (17, 18, 36) reflétant probablement des troubles métaboliques très généraux, ou d'une protéinurie (20) – retrouvée à l'état de trace dans notre cas. Mais il n'est pas rare que l'examen des urines reste entièrement négatif. Signalons un sédiment contenant des cristaux comparables à la tyrosine (34).

Les recherches toxicologiques dans les selles et les urines sont négatives dans tous les cas revus sauf un, dans lequel on a trouvé une faible quantité d'alcool isopropyl dans l'estomac (17, 18).

Anatomopathologie :

Status général: à l'autopsie, il s'agit dans la règle d'enfants bien développés, sans signe de malnutrition, d'œdème ou d'altérations cutanées (6).

Foie: le foie est de taille normale ou modérément augmentée, de couleur jaune pâle ou blanche. Son poids dépasse de 10 à 15% la normale. Le bord est lisse et arrondi; on observe occasionnellement quelques pétéchies subcapsulaires (6). L'architecture lobulaire est conservée. Au microscope, les cellules de Kupffer se caractérisent par un cytoplasme éosinophile et l'état pycnotique de leur noyau (20% des cas) (6); mais ce qui frappe surtout c'est une stéatose diffuse et mas-

sive des hépatocytes, chacun d'entre eux distendu par des gouttelettes lipidiques de 3-4 μ de diamètre qui ne déplacent pas le noyau. Cette infiltration graisseuse diffuse concerne surtout les zones périportales. Les cellules hépatiques, lysées à des degrés variables, contiennent généralement un noyau dans les cas d'autopsie (36), et jusqu'à trois dans les biopsies (22). On ne voit pas de mitoses; les nucléoles (jusqu'à quatre par noyau) sont élargis et irréguliers. Dans la plupart des cas, il n'y a pas ou peu de nécrose, ni d'infiltrat inflammatoire, ni de fibrose. On note parfois cependant des petits foyers nécrotiques à prédominance périlobulaire; l'inflammation, si elle est présente, est essentiellement lymphocytaire. Il n'y a jamais de destruction hépatique massive diffuse évoquant l'hépatite fulminante (16).

La microscopie électronique révèle des mitochondries pléiomorphes, fortement dilatées, parfois d'aspect amiboïde (20), de multiples inclusions cytoplasmiques comparables à des peroxy-somes, ainsi qu'une prolifération de reticulum endoplasmique lisse. Ces modifications, peu spécifiques, sont rapidement réversibles (4).

Du point de vue histochimique, le glycogène hépatique n'est pas augmenté – il peut même être abaissé (36) –; la chromatographie montre une augmentation des triglycérides et des acides gras libres. Aucune altération des enzymes oxydatifs, des mucopolysaccharides, des phospholipides, de la lipase, de la phosphatase alcaline n'a pu être mise en évidence.

SNC: le cerveau est généralement œdématisé et congestif; son poids dépasse de 10 à 15% la normale. Sur la surface du cortex, les sillons sont effacés. Dans les cas graves, il peut y avoir une herniation de l'amygdale cérébelleuse. Les leptoméninges sont lisses, transparentes, sans aucune évidence de méningoencéphalite (27). La matière blanche, gonflée, comprime les ventricules dont la taille est par conséquent réduite. Les vaisseaux sanguins sont congestionnés, sans signe d'hémorragie. La moelle est intacte.

Les lésions histologiques consistent en espaces clairs au niveau du cortex, des ganglions de la base et de l'hippocampe, ainsi qu'en signes d'anoxie neuronale (cytoplasme éosinophile, noyaux excentriques et pycnotiques). Le nombre des cellules de Purkinje du cervelet est diminué. Il n'y a pas d'infiltrat inflammatoire significatif, ni de démyélinisation (29). Dans un cas, on a cultivé un virus herpès simplex (42).

Cœur: le poids du cœur est normal (6) ou légèrement augmenté (11). Le myocarde a une couleur normale ou pâle. Occasionnellement on note des pétéchies épicaudiques ou une dilatation

des quatre chambres cardiaques (6). L'œdème interstitiel et les hémorragies focales sont rares (11). Les fibres myocardiques contiennent des gouttelettes lipidiques de 1 à 2 μ de diamètre; la transformation graisseuse est surtout sévère dans le système de conduction du cœur (nœud de His et ses branches), expliquant les troubles du rythme observés en clinique (28). Une accumulation de lipides est aussi présente dans les fibroblastes et les cellules endothéliales des capillaires. Comme dans le foie, les mitochondries sont dilatées par des gouttelettes positives à l'Oil Red O.

Poumons : les poumons sont lourds et congestionnés, avec de petites hémorragies sous-pleurales et de fines bulles emphysémateuses au bord des lobes (6). Les bronches contiennent un abondant matériel mucoïde. Une pneumonie interstitielle de sévérité variable est présente dans 100 % des cas (12), probablement secondaire à l'aspiration et l'intubation (41).

L'infiltrat inflammatoire est constitué de neutrophiles, avec ou sans fibrine. De nombreuses cellules mononucléées envahissent les parois alvéolaires, et on trouve des macrophages positifs à l'Oil Red O, augmentés de taille et nécrotiques dans les alvéoles. Des hémorragies interstitielles sont visibles dans 80 % des cas (6). Il n'y a pas de membranes hyalines, ni de destruction anormale des fibres élastiques, de la réticuline, du collagène ou des mucopolysaccharides (12). L'absence d'inclusions virales est de règle; on a vu des cellules géantes dans un cas seulement (12).

Reins : la surface des reins est lisse, leurs poids normal. La couleur du cortex est grise ou jaune, celle de la médulla n'est pas modifiée. Les cellules tubulaires des segments contournés proximaux et des anses de Henlé contiennent, à leur pôle basal, des gouttelettes lipidiques de 1 à 5 μ de diamètre, sans déplacement du noyau. Il n'y a pas de nécrose (6).

Autres lésions : les autres lésions concernent surtout: le pancréas – pancréatite hémorragique avec nécrose du tissu graisseux péripancréatique (19, 41), le tube digestif – ulcérations superficielles duodénales (41), œdème de la lamina propria du grêle, présence de sang altéré dans l'estomac et le grêle, hyperplasie des plaques de Peyer, hyperplasie lymphoïde dans les sous-muqueuses gastriques et coliques (6) – et à un moindre degré: le thymus-phagocytose importante des noyaux lymphocytaires (6) –, les ganglions lymphatiques intra-abdominaux – augmentation de leur taille et de leur nombre, lymphocytolyse, phagocytose des lymphocytes par les histiocytes (6) –, la rate – congestion, phagocytose (6) –, et les surrénales

– hémorragies, déplétion lipidique dans les trois zones corticales, cytoplasme dense, éosinophile.

Diagnostic : nous reprendrons les critères de Glasgow et coll. (17, 18) pour suggérer de penser au syndrome de Reye en cas :

- a) d'une encéphalite d'installation rapide;
- b) d'une atteinte hépatique confirmée par la biopsie si elle est réalisable ou par au moins deux des paramètres suivants:
 - SGPT supérieures à 100 U
 - temps de prothrombine plus bas que, ou égal à 60 %
 - glucose sanguin inférieur à 60 mg/100 ml ou glucose LRC inférieur à 40 mg/100 ml;
- c) si aucune autre explication aux troubles cérébraux et hépatiques n'est satisfaisante.

Diagnostic différentiel : signalons d'abord l'hépatite fulminante, affection généralement caractérisée par un ictère important et dans laquelle le tissu hépatique est nécrosé et infiltré de cellules inflammatoires. L'intoxication aux salicylés est également à rechercher, d'autant plus que ces médicaments sont souvent administrés pendant la phase prodromique aux sujets atteints d'un syndrome de Reye.

Enfin, les diagnostics d'encéphalite virale et d'encéphalite post-infectieuse sont parfois évoqués même en l'absence de pléiocytose rachidienne et infirmés à l'autopsie par l'absence de signes d'inflammation ou de démyélinisation cérébrale.

Evolution et pronostic : le pronostic de l'affection est extrêmement sombre, puisqu'on parle d'une mortalité de 80 %. Il semble influencé par différents facteurs, en particulier l'âge de l'enfant (8), la profondeur du coma (22, 30), la valeur de l'ammonium sanguin (22, 38), l'importance de l'hyperkaliémie (31, 32). La mort survient par arrêt cardiaque ou respiratoire après une évolution de 4 à 5 jours; celle-ci est plus courte en cas d'hémorragies importantes (31). Les survivants sont souvent atteints de séquelles neurologiques graves – retard mental, épilepsie, troubles de la motilité, réflexes tendineux pathologiques.

Traitement : en l'absence de thérapeutique spécifique, l'administration précoce d'oxygène et de glucose ainsi que la correction de l'équilibre acido-basique sont des mesures d'urgence vitale. A noter que l'hypoglycémie semble répondre plus favorablement à une association glucose-insuline

(36) ou glucose-corticoïdes – ceux-ci agiraient sur l'œdème cérébral en facilitant la lipolyse – (14).

En cas d'hypocalcémie, on ajoute du gluconate de calcium et de la vitamine D3. Le plasma frais congelé est indiqué si la diathèse hémorragique est importante (29).

Les lavements évacuateurs, une diète pauvre en protéines, la néomycine en tubage naso-gastrique ont pour but d'abaisser la valeur de l'ammonium sanguin. Les thérapeutiques actuelles tendent à remplacer ce traitement classique du coma hépatique par la dialyse péritonéale précoce (33, 38) ou l'exsanguino-transfusion répétée toutes les douze heures (23). La dexaméthazone et le mannitol ne devraient être ajoutés qu'en cas d'évidence clinique d'une élévation de pression dans le liquide céphalo-rachidien (23).

Signalons enfin que les analgésiques, anti-pyrétiques, anticonvulsivants, antiémétiques et tranquillisants administrés il y a quelques années semblent inefficaces et risquent de déprimer le système nerveux central (14).

Étiopathogénie: une étiologie virale au syndrome de Reye a longtemps retenu et retient encore actuellement l'attention, d'autant plus qu'aux prodromes cliniques d'allure infectieuse correspondent dans certains cas des bases biologiques sérologiques – voir tableau – et que les épidémies d'influenza B semblent influencer la fréquence de l'affection (19).

Cependant, la phase prodromique s'est souvent amendée depuis longtemps quand apparaît la phase d'état; il est rare qu'un virus ait été isolé à partir de tissus; enfin, les sérologies virales sont souvent négatives (22).

On pourrait mettre en relation le syndrome de Reye avec l'encéphalomyélite post-infectieuse dans laquelle les troubles neurologiques apparaissent en présence de sérologies négatives et postérieurement à l'antécédent clinique infectieux. Ainsi, le mécanisme pathogénique consisterait en l'élaboration d'une toxine pendant le prodrome, ou en une réponse immune anormale à l'infection (22). A noter aussi la possibilité de l'infection par un virus inconnu enrayant le métabolisme hépatique sans provoquer de nécrose, ou celle de l'infection à distance d'un organisme produisant une hépatotoxine (2). Pour Linneman et coll. (26), la cause de l'affection serait soit une réponse démesurée à une infection, soit une interaction virus-toxine, soit encore des phénomènes de potentialisation entre plusieurs virus. Il est intéressant de noter que dans le cas rapporté ici,

la malade avait été vaccinée contre la variole six semaines avant le début de l'affection.

Pensant à une étiologie toxique, beaucoup ont incriminé les produits alimentaires: une mycotoxine produite par *Aspergillus flavus*, l'Aflatoxine B1, a été isolée de la nourriture de certains malades (31); cette substance, administrée expérimentalement à des singes macaques, entraîne des modifications histologiques comparables à celles du syndrome de Reye – mais elle provoque également une nécrose hépatique et une hyperplasie des canalicules biliaires (43).

L'alcool isopropyl, présent dans le contenu gastrique de quelques cas autopsiés, a été évoqué par analogie avec la « maladie des vomissements de la Jamaïque », causée par des alcaloïdes (43). Des produits tels que le tétrachlorure de carbone et les pesticides (36) ainsi qu'une éventuelle intoxication aux tétracyclines, salicylés (33) et barbituriques ont été soupçonnés, mais les enquêtes menées à leur sujet sont restées sans résultat.

Le cas d'un enfant de parents consanguins atteint d'un syndrome de Reye autorise à songer à une prédisposition génétique (32). Récemment, Thaler rapporte un cas de déficit en ornithine-transcarbamylase, c'est-à-dire une erreur spécifique dans le métabolisme de l'urée; ce défaut structural de l'enzyme, transmis génétiquement, pourrait être le plus souvent asymptotique; une combinaison de facteurs interviendrait dans certains cas, bloquant le cycle de l'urée et créant des troubles métaboliques qui mèneraient à la stéatose hépatique de l'encéphalopathie (43) – en admettant que les patients atteints d'un tel déficit soient particulièrement vulnérables aux maladies occasionnant anorexie et vomissements.

Il y a quelques mois, Cooperstock et coll. (15) signalaient qu'ils avaient isolé du liquide céphalo-rachidien de neuf patients comateux une substance qui ressemble aux endotoxines dérivées des bactéries intestinales anaérobies; les valeurs d'«endotoxin-like-activity» de ces patients étant élevées, une nouvelle approche étiologique est désormais possible.

La stéatose viscérale est une réponse pathologique aspécifique à l'anorexie, la malnutrition et l'anémie aussi bien qu'aux toxines et aux infections. Elle pourrait résulter, dans le syndrome de Reye, d'une déficience nutritionnelle due aux vomissements et à la privation alimentaire (8). L'absence de nécrose hépatique suggère que la lésion concerne plus la fonction de la cellule que sa viabilité (2). Les vomissements, le jeûne et l'hypoglycémie – celle-ci étant due vraisemblablement à une fabrication ralentie du glucose par le foie (17, 18) – entraîneraient une lipolyse excessive et le stockage intracellulaire d'acides

gras. Ces métabolites, en quantité accrue, se comporteraient comme des endotoxines potentielles capables d'inhiber la glycolyse et de découpler la phosphorylation oxydative, provoquant une baisse d'énergie et une dégénérescence fonctionnelle de l'hépatocyte. Le système nerveux central, moins apte que les autres tissus à métaboliser les acides gras, serait affecté rapidement (10).

Certains pensent que l'hyperammonémie est la cause première à l'encéphalopathie – bien que les valeurs sanguines reflètent seulement indirectement l'ammonium cérébral (17, 18) –. Il s'agirait donc d'une encéphalopathie métabolique secondaire à la défaillance hépatique (22). Mais il se pourrait aussi qu'un agent hépatotoxique ait un effet indépendant direct sur le système nerveux central. La raison de l'hyperammonémie est encore obscure; selon Brown, elle refléterait soit une accélération du catabolisme protéinique, soit une défaillance hépatique par l'intermédiaire du cycle de l'urée.

Quoi qu'il en soit, les altérations métaboliques du syndrome de Reye semblent répondre de façon aspécifique à une agression dont font partie vomissements, anorexie et hypoglycémie.

L'auteur tient à remercier le Dr J. Cox (Institut de pathologie, Genève), de son aide précieuse.

Bibliographie

1. Bachmann H.J. und Haupt H.: Reye Syndrom, Enzephalopathie mit fettiger Degeneration der viszeren Organe. *Klin. Pädiat.* (Stuttgart), 185, 313–318, 1973.
2. Becroft D.M.O.: Syndrome of encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *New Zealand Children. Brit. Med. J.*, 2, 135–140, 1966.
3. Bernardeau J.: Le syndrome de Reye. Thèse de médecine N° 12, Lyon 1972.
4. Boon D.J., Eveloff A.R. and Pilapil V.R.: Vitamin K, hepatic fatty infiltration, Reye's syndrome. *Pediatrics*, 51, 153, 1973.
5. Boon, D. J., Poley, J. R. and Smith J. D.: Vitamin K in Reye's syndrome. *J. Pediat.*, 79, 709–710, 1971.
6. Bourgeois C. H., Olson L., Comer D., Evans H., Keschamras N., Cotton R., Grossman R. and Smith T.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Am. J. Clin. Path.*, 56, 558–571, 1971.
7. Bourgeois C. H., Shank R. C., Grossman R. A., Johnson D. O., Wooding W. L. and Chandavimol P.: Acute aflatoxin B1 toxicity in the macaque and its similarities to Reye's syndrome. *Lab. Invest.*, 24, 206, 1971.
8. Bradford D. M. O. and Latham W. C.: Acute encephalopathy and fatty hepatomegaly. *Amer. J. Dis. Child.*, 114, 152–156, 1967.
9. Brown R. E., Mullick F. G., Madge G. E.: Potential therapeutic pitfalls in Reye's syndrome. *Pediatrics*, 52, 491–493, 1973.
10. Brown R. E. and Madge G. E.: Fatty acid and metabolic disturbances in Reye's syndrome. *Arch. Path.*, 94, 475–476, 1972.
11. Brown R. E. and Madge G. E.: Cardiac findings in Reye's syndrome. *Arch. Path.*, 92, 244–247, 1971.
12. Brown R. E., Madge G. E.: Pulmonary findings in Reye's syndrome. *Arch. Path.*, 92, 475–479, 1971.
13. Brown R. E. and Madge G. E.: Hepatic degeneration and dysfunction in Reye's syndrome. *Amer. J. Dig. Dis.*, 16, 1116–1122, 1971.
14. Brown R. E. and Madge G. E.: Therapeutic considerations in Reye's syndrome. *Pediatrics*, 48, 162–163, 1971.
15. Cooperstock, M. S., Thucker R. P. and Baublis J. V.: Possible pathogenic role of endotoxin in Reye's syndrome. *Lancet*, 1272–1274, 1975.
16. David L.: Encéphalopathie aiguë de l'enfance avec dégénérescence graisseuse des viscères: «Syndrome de Reye». *Pédiatrie*, Tome XXV, 4, 467–470, 1970.
17. Glasgow A. M., Cotton R. B. and Dhiansiri K.: Reye's syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, 124, 827–833 et 834–836, 1972.
18. Glasgow J.F.T. and Ferris J.A.J.: Encephalopathy and visceral fatty infiltration of probable toxic aetiology. *Lancet*, I, 451–453, 1968.
19. Glick T. H., Lilosky W. H., Levitt L. P., Mellin H. and Reynolds D. W.: Reye's syndrome: an epidemiologic approach. *Pediatrics*, 46, 371–377, 1970.
20. Gosseye S., Maldague P. et de Meyer R.: Le syndrome de Reye. *Arch. Franc. Ped.*, 30, 381–399, 1973.
21. Hilty M. D., Romshe C. A. and Delamater P.V.: Reye's syndrome and hyperaminoacidemia. *J. Pediat.*, 84, 362–365, 1974.
22. Huttenlocher P. R., Schwartz A. D. and Klatzkin G.: Reye's syndrome: Ammoniac intoxication as a possible factor in the encephalopathy. *Pediatrics*, 43, 443–454, 1969.
23. Huttenlocher P. R.: Reye's syndrome: relation of outcome to therapy. *J. Pediat.*, 80, 845–850, 1972.
24. Kang E. S. and Gerald P. S.: Hyperammonemia and Reye's syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 286, 1216, 1972.
25. Kennedy C. and Wanglee P.: Encephalitis: a variable syndrome in response to viral infection. *Ped. Clin. N. Amer.*, vol. 14, 4, 809–817, 1967.
26. Linneman C. C. Jr., Kauffman C. A., Shea L., Schiff G. M., Partin J. C., Schubert W. K.: Association of Reye's syndrome with viral infection. *Lancet*, II, 179–182, 1974.
27. Mattewson I.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Far. East. Med. J.*, vol. 4, 210–213, 1968.

28. Morales A. R., Bourgeois C. H. and Chulacharit E.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: Pathology of the heart. *Amer. J. Cardiol.*, 27, 314-317, 1971.
29. Mowat A. P.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: Reye's syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 48, 411-413, 1973.
30. Mutz I., Weikmann E. and Muller W.: Zum klinischen Verlauf des Reye-Syndroms. *Wiener-klinische Wochenschrift*, 86, 745-749, 1974.
31. Olson L. C., Bourgeois C. H., Cotton R. B., Harikul S., Grossman R. A and Smith T.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Pediatrics*, 47, 707-716, 1971.
32. Parageorgiou A., Wiglesworth F. W., Schiff D.† and Stern L.: Reye's syndrome in a newborn infant. *Cann. Med. Assoc. J.*, 109, 717-720, 1973.
33. Pross D., Bradford W. D. and Krueger R. P.: Reye's syndrome treated by peritoneal dialysis. *Pediatrics*, 45, 845-847, 1970.
34. Randolph M., Kranwinkel R., Johnson R. and Gelfman N. A.: Encephalopathy, hepatitis and fat accumulation in viscera. *Amer J. Dis. Child.*, 110, 95-99, 1965.
35. Randolph M. and Gelfman N. A.: Acute encephalopathy in children associated with acute hepatocellular dysfunction. *Amer J. Dis. Child.*, 116, 303-307, 1968.
36. Reye R. D. K., Morgan G. and Baral J.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Lancet*, II, 749-752, 1963.
37. Reynolds D. W., Riley H. D., Lafont D. S., Vorse H., Stout L. C. and Le Roy R.: An outbreak of Reye's syndrome associated with influenza. *B. J. Pediat.*, 80, 429-432, 1972.
38. Samaha F. J., Blau E. and Bernardinelli J. L.: Reye's syndrome: clinical diagnosis and treatment with peritoneal dialysis. *Pediatrics*, 53, 336-340, 1974.
39. Schwartz R.: The coagulation defect in Reye's syndrome. *J. Pediat.*, 78, 326-328, 1971.
40. Simpson H.: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *Lancet*, II, 1274-1277, 1966.
41. Stover, S. L., Wanglee P. and Kennedy C.: Acute hemorrhagic pancreatitis associated with encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. *J. Pediat.*, 73, 235-241, 1972.
42. Thaler M. M., Bruhn F. W., Applebaum M. N., Goodman J.: Reye's syndrome in twins. *J. Pediat.*, 77, 638-646, 1970.
43. Thaler M. M., Hoogenraad N. J. and Boswell M.: Reye's syndrome due to a novel protein tolerant variant of ornithine-transcarbamylase deficiency. *Lancet*, II, 438-440, 1974.

Adresse de l'auteur: Jeanne Gudinchet, Clinique universitaire de pédiatrie, 30, boulevard de la Cluse, 1211 Genève 4.

